UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

Année 1954 - N° 108

# Considérations sur les rapports de L'ACANTHOSIS NIGRICANS et des CANCERS DIGESTIFS

## à propos de trois observations

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

**présentée et soutenue publiquement le JEUDI 29 JUILLET 1954**

par

**PIERRE ROUMAZEILLES**

né le 2 Février 1927, à VILLENEUVE-DE-MARSAN (Landes)

*Examinateurs de la Thèse*

MM. J. DUBARRY, Professeur, ..... *Président*

P. JOULIA, Professeur .....

R. de GRAILLY, Professeur ..... *Juges*

H. LÉGER, Maître de Conférences Agrégé.

IMPRIMERIE JEAN-LACOSTE
MONT-DE-MARSAN
1954

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

Année 1954 - N° 108

# Considérations sur les rapports de L'ACANTHOSIS NIGRICANS et des CANCERS DIGESTIFS

## à propos de trois observations

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

**présentée et soutenue publiquement le JEUDI 29 JUILLET 1954**

par

**PIERRE ROUMAZEILLES**

né le 2 Février 1927, à VILLENEUVE-DE-MARSAN (Landes)

*Examinateurs de la Thèse*

MM. J. DUBARRY, Professeur, ..... *Président*

P. JOULIA, Professeur ..... } *Juges*

R. de GRAILLY, Professeur ..... } *Juges*

H. LÉGER, Maître de Conférences Agrégé. } *Juges*

IMPRIMERIE JEAN-LACOSTE
MONT-DE-MARSAN
1954

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyens Honoraires : MM. DUPERIÉ, CHELLE
Doyen : M. PORTMANN. — Assesseur : M. SIGALAS

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

## PROFESSEURS :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Clinique médicale | CREYX | Phatologie génér. et expériment. | SARIC |
| id. | BROUSTET | Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale | PAPIN | Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| id. | MASSÉ | Clinique des maladies infect. | AUBERTIN |
| Clinique d'accouchements | RIVIERE | Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE | Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Anatomie pathologique et microscopique clinique | DE GRAILLY | Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Anatomie | DUFOUR | Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Anatomie générale et histologie | MAYER | Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Hygiène et clinique de la tuberculose | PIECHAUD | Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Médecine légale et Médecine du travail | DERVILLÉE | Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | REBOUL | Toxicologie et hygiène appli... | CASTAGNOU |
| Chimie | MESNARD | Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Matière médicale | GOLSE | Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Pharmacie | VITTE | Thérapeutique | TRAISSAC |
| Physiologie | FABRE | Hydrologie thérapeutique et climatologie | DUBARRY |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN | | |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS | | |

## PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

BLANQUET (Physique pharmaceutique)

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie)

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Physiologie | Mlle ROUGIER | Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER |
| Bactériologie | MOUSTARDIER | id. | QUILICHINI |
| Anatomie pathologique | LÉGER | Pharmacie (3e Section) | CAZAUX |
| Anatomie | RIGAUD | Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE | Pathologie expérimentale | FAURE |

Chargé des fonctions de Maître de Conférences Agrégé : R. STOLL (Histologie)

## AGREGES EN EXERCICE :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine générale | BERGOUIGNAN | Parasitologie | FAUGÈRE |
| id. | LENG-LÉVY | Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| id. | MORETTI | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| id. | LAVIGNOLLE | Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Chirurgie générale | LAUMONIER | Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| id. | CHAVANNAZ | Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| id. | VILLAR | Electro-radiologie | LACHAPELE |
| id. | TINGAUD | Odonto-stomatologie | BENOIT |
| id. | DEPAULIS | Urologie | LANGE |
| Obstétrique | CHASTRUSSE | | |

## COURS COMPLEMENTAIRES :

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Médecine opératoire | LAUMONIER | Organographie et physiologie végétale | TEMPERE |
| Accouchements | CHASTRUSSE | Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE |
| Puériculture | VERGER | Chimie analytique | BABIN |
| id. | PÉRY | Pathologie chirurgicale | LAUMONIER |
| Législation pharmaceutique | COUSTOU | id. | VILLAR |
| Obstétricie Sociale | MAHON | Physiologie | BENELLI |
| Anatomie | CABANIÉ | Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |
| Cryptogamie | LAUBIE | | |
| Physique médicale | DUHAMEL | | |

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Que ce modeste ouvrage vous soit un témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour moi.

---

A MON FRERE — A MES SŒURS

---

A MA GRAND MERE

---

A MES AMIS

---

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

---

A MM. LES CHIRURGIENS - MEDECINS
ET PHARMACIEN DES HOPITAUX
DE MONT-DE-MARSAN

---

## A nos Juges

### Monsieur le Docteur H. LEGER

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉDECIN DES HOPITAUX

### Monsieur le Professeur R. de GRAILLY

PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET MICROSCOPIE CLINIQUE

MÉDECIN DES HOPITAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

MÉDECIN DE LA FONDATION BERGONIÉ (CENTRE ANTICANCÉREUX)

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

CROIX DES SERVICES MILITAIRES VOLONTAIRES

### Monsieur le Professeur P. JOULIA

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES

EXPERT DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

qui a bien voulu nous communiquer deux observations pour notre travail et auprès de qui nous avons trouvé un accueil des plus cordiaux.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse gratitude.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUBARRY

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE GASTRO-ENTEROLOGIE

MÉDECIN DES HOPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

qui, après nous avoir guidé durant nos études médicales, nous a inspiré ce travail et nous a aidé de ces précieux conseils dans son élaboration.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude et l'assurance de notre profonde reconnaissance.

Considérations sur les rapports
de l'ACANTHOSIS NIGRICANS et des CANCERS DIGESTIFS,
à propos de 3 observations

# INTRODUCTION

Notre thèse nous a été inspirée par le Professeur J. DUBARRY à l'occasion d'un cas qui a fait par ailleurs l'objet d'une communication, en collaboration avec le Professeur P. JOULIA, à la Société Nationale de Gastro-Enterologie ainsi qu'à la Société de Dermatologie du Sud-Ouest.

J. DUBARRY, examinant un malade venu pour des troubles dyspeptiques qui signaient une tumeur gastrique, constata une dermatose hypertrophique et de coloration brune. Il porta le diagnostic d'Acanthosis Nigricans associé à une tumeur gastrique, diagnostic confirmé par P. JOULIA.

Nous nous proposons d'étudier tout d'abord l'Acanthosis Nigricans en tant que Dermatose, au point de vue clinique et histologique ; ensuite nous envisagerons son association avec une tumeur maligne.

En plus de l'observation point de départ de notre travail, deux autres cas où l'A. N. est associé à un cancer gastrique nous ont été fournis par le Professeur P. JOULIA. Nous le remercions vivement ainsi que le Professeur J. DUBARRY des observations qu'ils nous ont permis d'utiliser.

# HISTORIQUE

On entend par *Ancanthosis Nigricans* (1) une dermatose régionale caractérisée par une hyperplasie papillaire, une hyperkératose et une pigmentation noirâtre, lésions cutanées qui ont une topographie bien particulière à cette affection.

Ce qui fait l'intérêt de cette dermatose, c'est qu'elle coïncide dans environ la moitié des cas, avec l'évolution d'une tumeur maligne surtout abdominale et plus spécialement gastrique.

*
**

Cette affection, connue également chez le chien sous le nom de « Dystrophia papillaris canis », a été décrite et publiée pour la première fois en 1890 dans l'Atlas des Maladies Rares de la Peau, par POLLITZER, élève et assistant de UNNA, de Vienne — puis par JANOWSKI, de Prague, la même année.

Viennent ensuite les 2 cas publiés par DARIER en 1893 sous le nom de « Dystrophie papillaire et pigmentaire », à propos desquels il établit le premier un lien entre la lésion cutanée et la présence d'un cancer viscéral. Au même moment HALLOPEAU et JEANSELME, puis HUE, de Rouen, en publient de nouveaux cas.

Cependant, RILLE en 1895-1897 et 1901 et HUGEL en 1898 signalent des cas d'A. N. non accompagnés de cancer, ce qui permet à BOGROW, en se basant sur les cas publiés jus-

(1) Synonymies retrouvées dans la littérature, mais abandonnées aujourd'hui.
— Dystrophie papillaire et pigmentaire.
— Melanodermie papillaire.
— Keratosis Nigricans.

qu'alors d'établir une classification en une forme bénigne et une forme maligne.

Dans la littérature médicale anglo-américaine c'est Crocker qui l'a étudiée le premier en 1899.

Parmi les mémoires fondamentaux parus vers cette époque et ultérieurement il faut signaler :

— La thèse de Couillaud qui groupe l'ensemble des documents parus jusqu'en 1896.

— L'article de Spietschka qui le premier signale la régression des lésions cutanées après l'ablation du néoplasme.

— L'article de Darier dans la Pratique Dermatologique de 1900 ; il groupe 30 cas dont 25 avec cancer des viscères abdominaux.

— En 1918, W. Dubreuilh dans un cas d' A. N. avec cancer de l'estomac, constate des cellules cancéreuses dans les lymphatiques du derme et des viscères examinés. Cette observation est d'ailleurs restée unique dans la littérature.

— En 1929, Mukaï réunit 218 cas dont 94 associés à un cancer.

— En 1931, Moncorps, dans Handbuch der Hant : und Geschleschtskrankeiten von J. Jadassohn, signale 204 cas, et en 1932, J. Michy dans sa thèse en groupe 207.

— Houloussi Behdjet, de Stamboul, en 1932 publie plusieurs cas et souligne l'association fréquente de troubles endocriniens.

— Hellerstrôm en 1932 signale un cas de régression des lésions cutanées d'un A. N. bénin après castration.

— Pour Milian (1935) il y aurait analogie entre l'A. N. et les condylomes acuminés vénériens.

— En 1936, Gougerot et Carteaud dans leur article de la Nouvelle Pratique Dermatologique sur l'A. N., distinguent cette affection de la Papillomatose confluente et réticulée qui porte leur nom.

— En 1943, Helen O. Curth reprenant les 395 cas retrou-

vés par elle dans la littérature médicale jusqu'à cette date trouve une proportion de 56 % de cas associés à un cancer, et considère l'A. N. comme une genodermatose. Elle publie par la suite de nombreux autres travaux sur la question. Quant à Touraine (1944) il la fait entrer dans son cadre de la « Polyplastose congénitale ».

— En 1948, J. Solamito recueille dans sa thèse inspirée par R. Degos, 90 cas publiés depuis 1932. De cette thèse est extrait un article de la Semaine des Hôpitaux de mars 1948 sous la signature des deux auteurs.

# L'Acanthosis Nigricans

## RAPPEL CLINIQUE

L'A. N. est une affection bien connue des dermatologistes aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue histologique. Nous allons donc dans ces 2 chapitres rappeler simplement des notions actuellement classiques.

Il s'agit d'une dermatose régionale et symétrique caractérisée par une Dystrophie papillaire

-- Hyperpigmentation.

— Hyperkératose

Cette affection présente toujours une topographie bien précise au niveau de la peau et ses localisations électives ont une grande valeur diagnostique.

Dans l'évolution de cette affection on distingue deux périodes :

— une période le début, à symptomatologie polymorphe et de diagnostic difficile ;

— une période d'état ou de pleine évolution des lésions à symptomatologie nettement définie et de diagnostic facile.

*PERIODE DE DEBUT*

Les premiers symptômes de la maladie qui sont assez variés peuvent faire errer le diagnostic un certain temps. Ce sont surtout des phénomènes subjectifs divers, au premier rang desquels il faut signaler le *prurit,* qui peut être : soit généralisé (cas le plus fréquent), d'intensité variable, mais pouvant aller jusqu'à empêcher tout sommeil ; soit localisé au niveau de la ceinture et des aisselles ou au niveau de la région anale.

Plus rarement on a signalé des *sensations anormales :*

empâtement et gêne des mouvements de la langue (Hallopeau et Jeanselme), sensation de sècheresse, de fourmillements dans la bouche.

Ces symptômes apparaissent de façon assez constante au niveau des aisselles, de la nuque, de la région anogénitale ou en une localisation moins typique ou même ils ont un début simultané en plusieurs endroits. La dystrophie papillaire et l'hyperpigmentation font généralement leur apparition en même temps, mais c'est surtout cette dernière qui attire l'attention du malade et de son entourage. C'est une modification de l'état de la peau dont la couleur change, passant de la teinte normale au jaune, puis à une coloration brun sale, « aspect crasseux », qui persiste et s'accentue.

Cette modification de la coloration s'accompagne dans la plupart des cas d'une exagération du quadrillage cutané qui se traduit au toucher par une sensation de rugosité. Cependant ces deux caractères peuvent être dissociés.

Ces lésions cutanées sont souvent précédées pendant des années de troubles divers : asthénie, troubles gastriques, menstruels, prurit.

*PERIODE D'ETAT*

C'est la période de pleine évolution des lésions aux caractères bien déterminés.

1° Dystrophie papillaire

Elle est caractérisée essentiellement par une hypertrophie végétante.

Elle se manifeste tout d'abord par une peau rugueuse, dont le quadrillage normal est accentué, les plis des sillons sont plus accusés, les papilles exagérées.

L'épiderme est épaissi, mais non infiltré. La peau reste mobile sur les plans profonds et se laisse plisser.

A son maximum l'hypertrophie aboutit à un état verruqueux ou condylomateux et arrive parfois à constituer de véritables papillomes sessiles ou pédiculés, iso-

lés ou disposés en « crêtes de coq ». Cet aspect de papillome s'observe en particulier au bord libre des paupières et des lèvres, aux orifices narinaires, sur la conque de l'oreille, à l'ombilic, au pourtour de l'anus.

Le groupement variable de ces modifications donne au relief cutané les aspects les plus divers : simple quadrillage, apparence chagrinée, épaississement massif (pachydermie), villosités, masses végétantes.

2° Hyperpigmentation

La peau de la région atteinte tranche par sa couleur qui varie du jaune sale au brun foncé et même noir. Cette pigmentation se fait en nappes dont les bords s'estompent insensiblement avec la couleur des téguments voisins. Elle suit la même topographie que la dystrophie papillaire, débordant un peu sur la peau saine au-delà de la dystrophie papillaire.

Cette hyperpigmentation, plus accentuée sur les régions normalement pigmentées et sur les régions découvertes, est presque toujours absente sur les surfaces palmaires et plantaires lorsqu'elles sont atteintes par la dystrophie papillaire ; les changements de coloration qu'on y observe parfois ne sont pas dûs à une accumulation de pigments, mais à l'hyperkératose très marquée à ce niveau.

Des zones dépigmentées peuvent s'observer sur ces nappes brunes : elles semblent secondaires à l'inflammation des surfaces papillomateuses (Moncorps 1931).

3° L'Hyperkératose

est surtout manifeste sur les surfaces palmo-plantaires où elle peut y être très accentuée donnant une teinte jaunâtre, mais non hyperpigmentée, avec accentuation des grandes « lignes » de la main, alors que les lignes fines ont disparu.

Des troubles divers de la kératinisation, sur lesquels a insisté Bernhardt, s'associent parfois à l'hypertrophie régionale : ichtyose - psoriasis.

Les phanères ne sont atteints que tardivement : che-

veux et poils sont secs et cassants, et tombent au niveau des zones atteintes (aisselles, pubis, sourcils, alopécie). Les ongles sont épaissis, fragiles et striés longitudinalement.

4° Localisations électives

Les lésions qui sont symétriques dans les 2/3 des cas atteignent avec prédilection la nuque, les aisselles, la région ano-génitale, la surface de flexion des membres, surtout au niveau des plis de flexion, la face interne des cuisses, l'ombilic, les mamelons, le dos, le visage.

Moncorps trouve un pourcentage de localisations très légèrement différent suivant qu'il s'agisse de l'hyperpigmentation ou de l'hypertrophie. En effet, dans certains cas les deux symptômes peuvent être dissociés, et d'autre part certaines nappes d'A. N. peuvent se dépigmenter à la suite de l'inflammation des surfaces papillomateuses. Pour illustrer ces localisations électives nous citerons quelques chiffres de cet auteur par ordre décroissant pour l'hyperpigmentation parmi les 314 cas qu'il étudie dans le traité de Jadassohn (p. 317).

45 aux aisselles.
44 à la nuque et au cou.
30 au niveau des organes génitaux externes.
29 au niveau de la région inguinale.
24 aux plis du coude.
15 à la région hypogastrique.
6 à la région dorsale et lombaire.

Signalons que chez les malades de nos trois observations nous retrouvons les localisations les plus fréquentes indiquées par Moncorps.

5° Lésions des muqueuses

Dans environ la moitié des cas les muqueuses sont également atteintes, surtout la muqueuse buccale et la face dorsale de la langue, ainsi que les muqueuses gingivales.

Les muqueuses peuvent être envahies par le processus papillomateux alors qu'elles sont rarement pigmentées, au

point que la pigmentation des muqueuses est même niée par certains auteurs.

Comme au niveau des téguments on note une surface irrégulière et des excroissances papillaires.

La face dorsale de la langue peut présenter un aspect variable suivant l'intensité des lésions : raphé médian plus profond, sillons, hyperplasie de l'ensemble des papilles ; le plus souvent langue villeuse. Les lèvres, la face interne des joues, les gencives peuvent être le siège de saillies filiformes ou papillomateuses. Pharynx et epiglotte sont rarement atteints. La muqueuse et le pourtour de l'anus sont souvent papillomateux et la muqueuse vaginale est plus rarement atteinte.

Comme symptômes accessoires et inconstants on note : le prurit : soit généralisé, soit localisé aux foyers de l'A. N. ; les troubles de la sécrétion sudoripare : soit hyperidrose, soit absence de sécrétion, amenant une sècheresse des téguments dont se plaignent les malades.

La desquamation dont Couillaud avait voulu faire un symptôme fondamental est en réalité très inconstante et minime.

*EVOLUTION*

La dermatose une fois installée n'a pas toujours une marche progressive. Il peut y avoir des rémissions et des améliorations spontanées, mais la disparition complète n'a jamais été observée, et la maladie continue à évoluer. Dans les formes associées à une tumeur, ou pour d'autres cas à des troubles endocriniens, la dermatose évolue parallèlement à l'autre affection.

## RAPPEL HISTOLOGIQUE

Les lésions histologiques de l'A. N. sont habituellement caractéristiques, non par elles-mêmes, mais par leur association qui ne s'observe dans aucune autre affection.

— La *couche cornée* est partout hypertrophiée avec kératinisation importante et parfaite (noyaux ayant disparu), hypertrophie qui devient considérable dans le fond des sillons entre les élevures papillaires.

— La *couche granuleuse* est conservée, parfois même un peu augmentée.

— La *couche muqueuse* de Malpighi est en général hypertrophiée de façon modérée ; mais elle peut être d'épaisseur normale. Elle est plus épaisse dans les bourgeons interpapillaires qu'au sommet des papilles. Les papilles sont très allongées, très irrégulières, raréfiées — rarement élargies — Moncorps insiste sur l'hyperplasie de cette assise malpighienne où l'on a pu compter jusqu'à 30 assises superposées ; mais il note d'autre part son inconstance.

Toutes les observations signalent une infiltration pigmentaire intéressant une, deux et même trois assises cellulaires de la couche basale et parfois même de la couche cornée elle-même. Ce dernier fait est dû vraisemblablement à la multiplication rapide des assises basales.

De même la plupart des auteurs soulignent la présence dans le derme de cellules ramifiées et fusiformes chargées de pigment, surtout le long des vaisseaux et des canalicules sudoripares.

Le tissu conjonctif du derme ne présente aucune modification de sa structure.

Il n'y a pas d'infiltration cellulaire inflammatoire. Les vaisseaux paraissent normaux.

Cependant cet aspect histologique peut être atypique.

— l'hyperkératose peut manquer (2e biopsie de l'observation I),

— le stratum lucidum peut être présent (Maiocchi et Artom), — ou absent (Freund et Scarpa),

— le stratum granulosum peut être normal (Maiocchi), hypertrophique (Freund) ou atrophique (Artom),

— au niveau de la couche malpighienne on note une acanthose plus ou moins manifeste.

Les lésions inflammatoires varient suivant les endroits. Il n'y a de fortes infiltrations cellulaires (composées de lymphoïdes et de mastzellen) que dans les zones où les excroissances papillaires sont exposées aux lésions mécaniques ou infectieuses (aisselles, anus). Elles sont strictement secondaires, sans rapport pathogénique avec les lésions de l'A. N. lui-même.

Signalons cependant que W. Dubreuilh (1918) dans un cas d'A. N. avec cancer de l'estomac et carcinose généralisée a trouvé, après autopsie, les lymphatiques profonds de la peau injectés de cellules cancéreuses, dans la partie profonde du derme ou à la limite de l'hypoderme, sans réaction inflammatoire. La même injection cancéreuse est retrouvée dans les lymphatiques des viscères abdominaux en particulier des surrénales, mais sans réaction du tissu voisin. Mais cette observation intéressante est restée unique ; dès lors elle ne saurait expliquer la raison de cette association si curieuse de l'A. N. et d'une tumeur viscérale surtout gastrique, association dont la cause n'a pu encore être précisée comme nous le verrons plus loin.

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Si le diagnostic au stade des lésions bien constituées est facile en se basant sur les trois principaux symptômes et sur la localisation, il peut ne pas en être de même dans les formes de début ou dans les formes latentes et frustes.

Plusieurs dermatoses peuvent prêter à discussion :

1° La *maladie d'Addison :* mélanodermie s'accompagnant d'asthenie, d'hypotension et de troubles digestifs, présente cependant des différences notables : absence de prurit et d'hyperplasie papillaire, la peau et les muqueuses restant indemnes de végétations. La pigmentation est plus diffuse, s'étendant aux parties découvertes de la face, aux organes génitaux et surtout aux muqueuses.

2° Les *mélanodermies parasitaires* ou autres (phtyriase, paludisme, tuberculose, lèpre) ne s'accompagnent jamais d'hypertrophie papillaire et n'ont pas de localisations électives.

3° La *mélanokératose arsenicale* pourrait prêter à confusion comme c'était le cas au début de l'affection du malade de l'observation n° I ; mais le diagnostic sera facilité par la connaissance de l'intoxication d'une part, et par l'absence de prurit, mais surtout par l'absence de papillomatose des muqueuses, bien qu'une hyperkératose papillomateuse des extrémités puisse exister.

4° L'*Ichtyose :* même dans sa forme noire, ménage les muqueuses et les plis articulaires et présente une desquamation importante.

5° La « *Papillomatose confluente et réticulée* de Gougerot et Carteaud » ou « maladie de Gougerot et Carteaud » est la plus intéressante par la difficulté de son diagnostic avec les formes frustes ou incomplètes d'A. N.

Sa localisation élective dans la région médio-thoraci-

que, sa disposition losangique, sa figuration réticulée sur les bords, sa pigmentation inconstante et modérée et surtout sa lésion élémentaire constituée par une petite papule plane bien délimitée, devenant verruqueuse, constituent, avec des altérations histologiques moins prononcées, des éléments suffisants pour séparer cette papillomatose de l'A. N.

Cependant H. Behdjet a publié en 1932 deux cas qui font la transition entre les deux affections ; mais l'étude détaillée des observations apportées par Gougerot et Carteaud donne à leur papillomatose une autonomie indiscutable.

6° *La Maladie de Fox-Fordyce* — très spéciale au sexe féminin a pour siège d'élection les régions où se trouvent les glandes apocrines (aisselle surtout — pubis — grandes lèvres — périnée — région peri-mamelonnaire). Elle est caractérisée par un semis de petites papules de coloration presque normale, pouvant paraître même translucides. La peau intermédiaire est ordinairement pigmentée, la structure histologique de la lésion élémentaire est très particulière : dilatation marquée et parfois kystique des glandes apocrines. La sécrétion sudorale est très marquée et souvent le prurit est intense.

7° L'*Epidermodypsplasie verruciforme* de Lutz et Luwandoski. — Lésions disséminées sur tout le corps et apparues dès la naissance, dont la lésion élémentaire est une petite papule ovalaire, à surface plane de coloration variant du rose au rouge violacé et sans pigment et dont le grattage méthodique de Brocq laisse apparaître une surface humide, plane, divisée en nombreuses gouttes polygonales par de fins sillons. L'histologie montre un épaississement de toutes les couches de l'épiderme comme dans les verrues planes juveniles, mais de plus une dégénérescence vacuolisante des cellules de l'épiderme pénétrant jusqu'à la basale.

8° Les *verrues plates juvéniles,* ou verrues communes, auto-inoculables, petites et isolées, évoluent vite vers la

guérison et ont des sièges de prédilection différents (mains — face — oreilles). Elles ne s'accompagnent pas de pigmentation diffuse.

9° Les *verrues séniles ou séborrheiques* n'ont pas le même aspect que les végétations papillaires de l'A. N. Elles intéressent rarement les plis articulaires, la paume des mains et jamais les muqueuses. Leurs bords sont nets et tranchants et elles sont recouvertes d'un enduit gras.

10° La *Psorospermose folliculaire ou Maladie de Darier*, présente une certaine analogie, les deux maladies affectant bien des localisations communes avec une prédilection pour les plis articulaires et la région périgénitale. — Toutefois les surfaces malades sont altérées différemment, par des crêtes papillaires dans l'A. N., tandis que la couleur brune et l'inégalité de surface de la psorospermose sont dues à un enduit de consistance cornée pénétrant dans les follicules et contenant les corps ronds et les grains caractéristiques.

## OBSERVATIONS (1)

### OBSERVATION — I

Un tailleur de 67 ans, opéré en 1907 pour perforation intestinale par coup de pied de cheval, et en 1932 pour appendicite gangréneuse et péritonite, est, en outre asthmatique et porteur d'une bronchectasie ancienne. Pas d'antécédents familiaux à retenir. Courant 1952, il maigrit sans raison apparente, en décembre de la même année, fait un épisode fébrile attribué à son état pulmonaire pour lequel il reçoit de la Bronchocilline et une série de dix injections intra-musculaires d'Acetylarsan. Il perd alors l'appétit, sa langue se fissure, sa peau se pigmente par zones et s'épaissit « comme une peau de crapaud » précise-t-il. Pour cette dermatose non prurigineuse attribuée à l'Acetylarsan, il est adressé à La Rocheposay en avril 1953 où une cure thermale n'a eu aucun effet sur l'état cutané, mais lui a donné un mieux être, et a stabilisé son poids après une perte de 18 kgs depuis juin 1952. Mais apparaissent alors des troubles dysphagiques : il aurait faim, mais dès les premières bouchées survient une sialorrhée intense, gênant beaucoup son alimentation, et parfois des brûlures et des crampes retro-sternales ou épigastriques. Les mets sucrés passent assez bien, les mets salés donnent des brûlures de siège pharyngo-œsophagien.

L'inappétence s'installe d'abord pour les viandes et le bouillon, puis non élective, en même temps qu'un état diarrhéique. Les éructations soulagent d'un certain malaise épigastrique ; existent quelques nausées. Fumeur moyen il n'a pas de dégoût du tabac.

---

(1) Elles ont été présentées par MM. J. Dubarry et P. Joulia, la première à la Société Nationale de Gastro-Enterologie (séance du 8 mars 1954), et les deux autres à la Société de Dermatologie du Sud-Ouest (séance du 27 mars 1954) devant laquelle la première observation a été également présentée.

C'est alors qu'en septembre 1953, ce malade vient consulter l'un de nous pour ses troubles digestifs qui nous ont fait soupçonner dès la fin de l'interrogatoire une tumeur gastrique, bien que depuis avril il ait repris deux à trois kgs, l'état général n'étant pas trop précaire. Mais dès le début de notre examen clinique, nous sommes frappés par des lésions cutanées qui nous font porter sans hésiter le diagnostic d Acanthosis nigricans dont nous n'avions vu nul exemple mais dont nous connaissions la fréquente coïncidence avec une tumeur digestive, tumeur gastrique en particulier.

Cette dermatose avait débuté en décembre 1952 par la racine des cuisses, puis s'est étendue progressivement et d'une manière symétrique. Lors de notre examen, les plis inguinaux sont le siège d'un vaste placard de teinte noirâtre — « nigricans » —, qui s'étend en haut vers la partie inférieure de l'abdomen et les hanches, en bas à la racine interne des cuisses. Ces lésions sont aussi remarquables, en dehors de la teinte particulière, par l'état rugueux, légèrement papillomateux — « acanthosis » — d'aspect à peu près uniforme ; les limites du placard sont assez diffuses et la teinte foncée un peu moins marquée dans le fond des plis de l'abdomen.

C'est le même aspect papillomateux légèrement végétant, de teinte noirâtre, que l'on observe dans les autres plis, creux axillaires, creux poplités, pli interfessier.

La face et le cou offrent une teinte brune assez foncée nettement limitée aux surfaces exposées à la lumière. Le pourtour des lèvres est légèrement verruqueux et les gencives, de coloration rosée, non pigmentées, sont nettement papillomateuses, surtout sur le bord libre. La région dorso-lombaire est le siège d'un très vaste placard brun aux contours symétriques devenant plus foncé, franchement noir au centre, le long de la colonne lombaire. Ce placard à contours symétriques est constitué aussi par une peau rugueuse et franchement papillomateuse. Placard similaire, mais plus limité au niveau des coudes sur leur face d'extension. Au niveau des poignets, des éléments verruqueux

ont apparu en février 1953. Il s'agit d'une éruption différente constituée par des éléments disséminés qui ont l'apparence de verrucosités banales sans pigmentation.

Teint légèrement cholémique et conjonctives chamois. Le palper abdominal montre une tension épigastrique diffuse ; on ne sent pas de tumeur. Foie percutable sur 16 centimètres, non palpable. Pas de rate appréciable. Pas de ganglions de Troisier, ni autres ganglions superficiels. On ne note par ailleurs comme seule anomalie qu'une tachycardie à 116.

Quelques examens biologiques sont pratiqués : Pas de parasites dans les selles. Cholestérol = 1 gr. 70. Test de Mac Lagan normal. Légère hyperbilirubinémie : directe : 10 mgr. ; — indirecte : 13 mgr.

Comme il s'agit d'un malade de cabinet venu en consultation, un bilan biologique plus complet n'a pu être effectué.

L'examen radiologique par repas baryté met en évidence un gros cancer intéressant les parties moyenne et haute de l'estomac, avec envahissement probable de la partie inférieure de l'œsophage.

En raison de l'importance de ces lésions gastriques nous n'avons conseillé qu'après hésitation une laparotomie, mais devant le refus du malade nous n'avons pas osé insister.

Deux biopsies cutanées ont été effectuées (Prof. Lecoulant). Une concerne un élément verruqueux : hyperkératose très importante avec hypergranulose par places. Papillomatose très importante. La basale n'est pas pigmentée. Le derme sous-jacent paraît sensiblement normal. On ne note qu'une très légère infiltration lymphocytaire périvasculaire.

La deuxième biopsie intéresse une zone pigmentée : pas d'hyperkératose. La granuleuse est épaissie. Papillomatose importante. Infiltration très importante au voisinage de la basale et dans le corps muqueux. Le derme paraît normal mais présente de très nombreux chromatophores surtout

au voisinage des vaisseaux. Il s'agit certainement de pigment mélanique.

En somme, lésions histologiques non spécifiques, mais dont l'association est la signature de l'A. N.

Mais notre collègue P. Joulia dont nous avons demandé l'avis, confirme notre diagnostic dermatologique après avoir écarté l'hypothèse d'une dermatose d'origine arsenicale.

Ce malade non opéré est donc soumis à divers traitements palliatifs du cancer : Frénantol avec l'arrière pensée que cette pigmentation mélanique était peut-être d'origine pituitaire ; à 2 gr. puis même à 1 gr. 50, cette médication fut mal tolérée et vite abandonnée ; ainsi que colchicine intra-veineuse, prescrite également avec l'espoir d'agir sur les lésions cutanées papillomato-kératosiques.

Celui d'entre nous qui continue à suivre le malade, nous signale, en mars 1954, que la pigmentation se serait atténuée à la suite de ce traitement. La dermatose ne s'est pas étendue davantage. Le malade se refuse à tout nouvel essai thérapeutique. Il est devenu cachectique, totalement anorexique, ne pouvant avaler que difficilement des bouillies légères, trop faible pour se lever.

OBSERVATION — II

MAUR... Eloïse, âgée de 66 ans, vue le 22 octobre 1938, souffre de l'estomac depuis le mois de février précédent et une radiographie montre une infiltration diffuse de toute la petite courbure de l'estomac.

Elle présente depuis six mois des lésions typiques d'A. N. localisées aux aisselles, au cou, surtout à la partie postérieure, au pli interfessier et à la région sacrée. Il s'agit de plaques verruqueuses symétriques, d'aspect noirâtre.

Depuis trois mois, ont apparu des lésions verruqueuses, non pigmentées, de la langue, des gencives, des lèvres, de la voûte palatine, des joues à l'intersection des arcades dentaires.

Il y a un mois, la peau de la face palmaire des mains s'est épaissie, est devenue sèche et rugueuse. Celle des poignets s'est aussi épaissie, lichénifiée et prurigineuse. Le

prurit est en outre assez vif dans le dos, entre les épaules où la peau tend à se pigmenter.

Amaigrissement de 15 kgs en un an. Pas d'appétit. Régurgitations glaireuses sans vomissements. Pas de signes de sténose pylorique. Tension 18-10 au Pachon.

OBSERVATION — III

Mlle DUC... Marguerite, âgée de 37 ans, est adressée le 17 juillet 1939 pour un A. N. ayant débuté au début du mois de janvier précédent par une teinte jaune bistre des téguments surtout à la face et au cou. La teinte s'est particulièrement accentuée depuis ; apparition de plis plus accentués, de crêtes, de toutes petites tumeurs pédiculées de la dimension d'une tête d'épingle, de coloration noirâtre.

Les lésions se trouvent surtout localisées de manière symétrique au cou, au pourtour de la bouche, aux aisselles, aux plis sous et inter-mammaires le long de la ligne vertébrale, du pli inter-fessier, à la racine des cuisses.

La peau des mains est plus sèche et rugueuse, les lèvres sont le siège de plis anormaux.

Prurit très vif, surtout le soir, particulièrement marqué à la racine des cuisses et surtout au moment des règles qui ne durent que 24 à 48 heures.

Ganglions creux axillaire et région sus claviculaire, surtout à gauche (ganglion de Troisier).

Bon état général. Poids 66 kgs 100. L'appétit est conservé. Urines normales. Sang : Hemoglobine : 95 % — Glob. rouges : 4.600.000 — Gl. blancs : 17.000 : Poly. neutro : 83,5 % — Eosino : 1,5 % — Mono : 4 — Grands lympho : 4 — Petits lympho : 7 — Myélocytes et Mastzellen : 0.

Des renseignements fournis par la suite vers janvier 1940 indiquent qu'un cancer gastrique ou tout au moins abdominal, jusqu'alors latent, s'est manifesté et que la malade a succombé au bout de quelques mois.

Ainsi nous avons réuni trois observations bordelaises d'A. N., associé à un cancer, venant s'ajouter au cas classique de W. Dubreuilh.

Dans ces trois, il s'agissait bien d'un A. N. réunissant les caractères typiques des lésions :

— Papillomatose de coloration noirâtre — Hyperkératose nette.

— Lésions localisées aux zones électives d'apparition.

— Sur les muqueuses buccales les lésions d'hypertrophie papillaire sont très nettes dans les trois cas. Par contre, dans aucun cas les lésions des muqueuses ne sont pigmentées, pigmentation qui en effet est assez rare à ce niveau.

— Le prurit, absent dans l'observation - I, est par contre assez intense dans les deux autres.

En outre, nos trois malades ont présenté un cancer qui s'est révélé être un cancer gastrique, avec certitude dans les deux premières observations (les précisions nous ont manqué pour le troisième cas où la tumeur est du moins abdominale).

Dans les cas I et III les lésions cutanées ont précédé de quelques mois l'apparition des signes cliniques de la tumeur, tandis que dans le cas II, le diagnostic de la tumeur aurait été légèrement antérieur.

On peut noter également que deux des malades étaient des femmes et que les trois avaient dépassé la trentaine.

## CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

— Affectant à peu près dans les mêmes proportions l'homme et la femme (H. O. Curth 50,3 % de femmes, Touraine 53 %), l'A. N. a été observé dans toutes les races : de nombreux cas ont été étudiés au Japon, 3 chez des nègres américains.

— Nous verrons au chapitre des rapports de l'A. N. et du cancer ce que nous pouvons retenir de la notion d'âge, où l'A. N. peut apparaître et de la fréquence relative de l'association avec le cancer en fonction de l'âge.

— Peut-être interviendrait un facteur héréditaire, par transmission directe en dominance régulière ; Miescher, 1921 : le père, un fils, une fille — Bernhardt, 1926, trois générations d'une famille. — Tolmach, 1939, le fils, la mère, deux oncles maternels et le grand-père maternel. Touraine y trouve un argument pour considérer l'A. N. comme une genodermatose.

— Certains auteurs ont en outre insisté sur la fréquence de troubles endocriniens constatés dans les A. N. malins, mais surtout dans les formes juvéniles : amenorrhée, dysmenorrhée — hypogenitalisme — cryptorchidie — impuissance — hyperthyroïdisme — persistance du thymus — insuffisance surrénale — obésité — diabète — hypertonie du sympathique — vagotonie. — Aucun des malades de nos observations n'attirait l'attention sur une dysendrocrinie. — Aux autopsies on aurait relevé parfois des lésions des ganglions sympathiques et des surrénales (Darier), rarement de la thyroïde et de l'hypophyse. — Par contre W. Dubreuilh dans son observation intéressante avait été frappé de ne trouver aucune lésion du tissu noble des glandes surrénales. On sait par l'exemple de la maladie d'Addison combien la pathogénie de la pigmentation est obscure et discutée, combien il est difficile, sinon impossible, de préciser l'état glandulaire et sympathique d'après l'histologie.

# RAPPORTS ENTRE L'ACANTHOSIS NIGRICANS ET LE CANCER

## ACANTHOSIS NIGRICANS ISOLES ET ACANTHOSIS NIGRICANS ASSOCIES A UN CANCER

Darier en 1893 établit le premier la coïncidence entre l'A. N. et un cancer habituellement viscéral, mais par la suite Rille et Hugel rencontrent des cas où l'A. N. évolue seul, sans cancer associé. Aussi depuis Bogrow distingue-t-on deux formes cliniques bien distinctes d'A. N. reprises dans la plupart des traités :

— une forme bénigne ou juvénile,

— une forme maligne, associée à un cancer.

— La *forme Bénigne* est appelée aussi Juvénile en raison de l'âge d'apparition des lésions avant 30 ans, avec un maximum très net au moment de la puberté, ainsi que l'a fait remarquer Helen O. Curth.

Les lésions cutanées seraient assez souvent unilatérales ou localisées à une des régions électives. La papillomatose et la pigmentation sont souvent peu prononcées.

L'affection est bénigne par sa longue durée d'évolution qui peut persister de manière indéfinie coïncidant avec un parfait état général, en l'absence de toute néoplasie associée. Mais on note la coïncidence fréquente de troubles endocriniens divers ( thyroïde — glandes génitales — obésité — troubles pluriglandulaires) sur lesquels a insisté notamment H. Behdjet.

Le facteur héréditaire est parfois retrouvé (Miescher, Bernhardt).

Cependant ces formes bénignes peuvent se rencontrer dès le tout jeune âge et d'autre part chez l'adulte avec une symptomatologie si peu accentuée qu'alors elles mériteraient mieux le nom de formes « frustes ».

— La *forme Maligne* est celle où la dermatose est associée à un cancer le plus souvent abdominal.

Elle atteint les adultes, après 30 ans avec un maximum de fréquence entre 40 et 70 ans (H. O. Curth). Elle a une distribution bilatérale et symétrique. La papillomatose et la pigmentation sont très accentuées, avec un prurit fréquent.

L'évolution et le pronostic sont dominés par ceux de la tumeur viscérale, bien qu'une intervention précoce en atténuerait les symptômes. L'abblation de la tumeur a pu être suivie de la disparition des signes cutanés et dans le cas de Spietschka la récidive du cancer s'est accompagnée de la réapparition de l'A. N.

Certaines formes sont suraiguës : les modifications cutanées se développant très rapidement parallèlement à l évolution de la tumeur qui entraîne la mort en quelques semaines (cas de Degos et Solamito).

Cependant cette opposition entre une forme bénigne et une forme maligne des adultes est de plus en plus discutée.

— Wieder déclare qu'il n'y a aucune différence entre les deux formes au point de vue des manifestations externes et pour H. Behdjet : « Quelques petits symptômes plus ou moins « avancés ne constituent pas une preuve suffisante pour nous con- « vaincre. Que les éléments soient partiellement pédiculés ou sessiles « ce n'est pas une base solide. La différence des éléments allant de « la simple saillie papillaire à couleur xanthelasmique jusqu'aux pa- « pilles saillantes, conglomérées, condylomateuses, à pigmentation « foncée n'est absolument pas une base sur laquelle on puisse éta- « blir une distinction entre les deux formes. Il en est de même du « degré de pigmentation de la peau et de son état de rugosité. »

— Il ne semble pas non plus exister de différences absolues entre les structures histologiques de la forme bénigne et de la forme maligne. Les différences histologiques décrites par les auteurs doivent être considérées comme relevant de la période d'évolution des lésions suivant que celles-ci ont été étudiées à leur début, à la

période d'état ou à une période avancée. N'en est-il pas de même d'ailleurs pour les lésions récentes ou anciennes de beaucoup de dermatoses, même dont le cadre est bien défini ?

— De même cette division stricte en deux formes ne saurait être basée sur l'âge. C'est ainsi que Touraine d'une part, et H. O. Curth d'autre part, ont montré que le cancer n'était pas rare dans la forme juvénile : 8 % de onze à vingt ans — 42 % de vingt et un à trente ans — 58 % de trente et un à quarante ans — 68 % de quarante et un à cinquante ans.

Inversement, beaucoup de cas tardifs ne s'accompagnent pas de cancer : 30 % de cinquante et un à soixante ans — 31 % de soixante et un à soixante dix ans — 40 % après soixante dix ans.

Nous croyons donc qu'on ne peut opposer formellement une forme juvénile bénigne à la forme maligne des sujets plus âgés. On peut dire seulement que le cancer est d'autant plus fréquent qu'il s'agit d'un sujet plus âgé. Mais si du point de vue pratique il paraît indispensable de surveiller cliniquement et radiologiquement par des examens systématiques de dépistage l'apparition du cancer viscéral, il nous paraît très excessif d'envisager une laparotomie chez ces sujets d'un certain âge comme l'ont conseillé certains auteurs ; cette opinion était surtout valable autrefois avant les progrès de la radiologie digestive.

# L'ASSOCIATION ACANTHOSIS NIGRICANS - CANCER

## I. — LES FAITS

Cette association curieuse entre des lésions cutanées et un cancer, viscéral presque toujours, ne peut être une simple coïncidence. L'étude de la fréquence de cette association, de la localisation et du type de cancer associé semblent montrer déjà un rapport entre ces deux affections.

— Le pourcentage des cas graves avec cancer par rapport aux cas bénins est assez variable suivant les statistiques :

DARIER, en 1900,
sur 30 cas, compte 25 cas avec cancer ..... 80 %

MUKAÏ, en 1931,
sur 218 cas, compte 94 cas avec cancer ..... 45 %

MONCORPS, en 1931, sur 204 cas,
compte 62 cas avec cancer certain, 30,4 %
49 cas avec cancer probable 24,1 % 54,5 %

MICHY, en 1932, sur 207 cas,
compte 60 cas avec cancer certain, 28,9 %
20 cas avec cancer probable 10 % 38,9 %

H. O. CURTH, en 1943, sur 395 cas,
compte 196 cas avec cancer
196 cas bénins + 3 non classés ..... 50 %

TOURAINE, en 1944, sur 383 cas,
compte 109 cas avec cancer certain, 28,4 %
39 cas avec cancer probable 10,1 % 38,5 %

SOLAMITO, en 1948, sur 90 cas,
compte 29 cas, avec cancer certain
3 cas avec cancer probable ..... 35 %

La *fréquence* du cancer s'est abaissée à mesure que l'on

a mieux connu l'A. N. Actuellement il semblerait que cette fréquence se situe autour de 40 à 50 %.

— Par contre toutes les statistiques sont d'accord pour admettre que dans 95 % des cas de cancer associé à un A. N. il s'agit d'un *cancer abdominal*. Parmi ceux-ci le plus fréquent de loin est le cancer gastrique (pour Mukaï, 61 % des cas — pour H. O. Curth, 68,86 %). Viennent ensuite par ordre décroissant, l'utérus, la vésicule, les colons, le rectum. Le reste du pourcentage serait composé de cancers du sein, du poumon, et même cutané. Voici les chiffres qu'on trouvé Michy (1932) et Solamito (1948) :

| Michy | | Solamito | |
|---|---|---|---|
| Sur 207 cas, 60 avec cancer | | Sur 90 cas, 29 avec cancer | |
| Estomac | 35 | Estomac | 16 |
| Utérus | 6 | Utérus | 3 |
| Foie | 5 | Vésicule | 1 |
| Vésicule | 1 | Colons | 2 |
| Colons | 2 | Pelvis | 1 |
| Rectum | 1 | Sein | 2 |
| Sein | 5 | Poumon | 1 |
| Poumon | 1 | Peau | 3 |
| Peau | 1 | | |
| Lymphosarcome | 1 | | |
| Mal. d'Hodgkin | 1 | | |

— Quant au *type histologique* du cancer qui presque toujours est un epithelioma, il peut s'agir également de sarcomes et de lymphosarcomes (Solamito relève 2 sarcomes et 3 lymphosarcomes). Il est à remarquer que très exceptionnellement le cancer peut-être cutané. Cependant, quelle que soit leur variété, ces cancers passent pour avoir une grande malignité. La durée d'évolution clinique est courte, un an en moyenne ; chez notre malade de l'observation I cette évolution n'a pas paru particulièrement accélérée.

Donc, fréquence, localisation et type de cancer présentent des caractères trop souvent rencontrés pour qu'on

puisse admettre une simple coïncidence dans l'apparition d'un cancer chez un sujet porteur d'A. N.

Par contre les modes d'apparition et d'évolution du cancer vis-à-vis de l'A. N. sont très variables.

— 1° En général les *lésions cutanées de l'A.N. précèdent* l'apparition du cancer, donnant l'impression qu'elles ont pu jouer un rôle déterminant. Certains cas apparaissent parfois avec un intervalle de temps si long, plusieurs mois et parfois même quelques années, qu'on pourrait douter d'une filiation directe. Ainsi Freund, 1931, trouva un intervalle de 16 ans, et Artom, 1927, de 15 ans.

Cependant comme l'a bien fait remarquer R. A. Gutmann, la phase préclinique du cancer gastrique peut durer précisément de nombreux mois et parfois même quelques années. De plus certains auteurs (Grace et Schwartz — Little — Burgess — Ardnt — Perin — Mac Donald, cités par Solamito) ont décrit des cas d'A. N. qu'ils considéraient comme bénins en l'absence de signes de néoplasie, mais ils ont été contraints à rectifier leur pronostic un peu plus tard, à la suite de l'apparition d'une néoplasie.

Cette précession des lésions cutanées qui est le plus fréquemment rencontrée conduirait à admettre le rôle prédisposant de la dermatose.

— 2° A l'opposé, dans d'autres observations, *le cancer a paru précéder* nettement l'A. N.

Hodara (1905) cancer du sein précédant de deux mois l'A. N.

Livin et Behrmann (1942) cancer du poumon apparu deux ans avant.

Mourek (1893) A. N. apparu 30 mois après des troubles dyspeptiques importants.

D'autres fois même, il s'était écoulé plusieurs années entre une intervention sur un cancer et l'apparition des lésions cutanées. Ainsi dans les cas de Boeck l'apparition des lésions eut lieu 4 ans et demi après une opération pour

cancer du sein, de PAUTRIER (1923) où un placard d'A. N. s'est développé autour d'une cicatrice opératoire pour cancer pylorique — et celui de HISSARD (1933) où l'A. N. est apparu neuf ou dix ans après une intervention pour un ulcus probablement cancérisé.

— 3° Dans certains cas même les lésions cutanées apparaissent *simultanément* aux premières manifestations cliniques de la tumeur, et le parallélisme entre les deux affections peut paraître si étroit que parfois l'A. N. s'efface après le traitement chirurgical de la tumeur associée (HODARA — FUSE et SHIRO (1927) dans un cas de cancer du pylore) et réapparaît avec une intensité égale ou accrue quand surviennent récidives ou métatases. Le cas de SPIESTSCHKA (1898) en est une illustration : A. N. apparu onze mois après les premiers signes d'un endometriome de l'utérus. L'extirpation totale de la tumeur amène une disparition de l'A. N. qui réapparaît dix-huit mois plus tard, en même temps qu'une récidive néoplasique.

De tels faits semblent indiquer que la tumeur influence directement ou indirectement l'A. N.

Cependant dans certains cas aucune amélioration même transitoire des lésions cutanées ne semble être survenue après l'exérèse. L'amélioration qui a pu être constatée après un traitement non antitumoral (extrait thyroïdien — extraits hepatiques — résection du ganglion cervical — bismuth) prouve que l'A. N. peut être influencé par des méthodes thérapeutiques qui ne peuvent atteindre directement le cancer associé.

### II. — ESSAI D'INTERPRETATION DES FAITS

En somme cette association dont la fréquence permet d'écarter sans discussion qu'il s'agit de simples coïncidences domine ce problème etio-pathogénique et fait l'intérêt essentiel de cette dermatose.

La précession tantôt de la tumeur, tantôt de la dermatose, ou bien la simultanéité d'apparition des deux affections empêchent d'incriminer soit l'une, soit l'autre comme facteur pathogénique déterminant.

Il semble logique d'admettre qu'une même cause est capable de déclencher un double processus prolifératif bénin au niveau de la peau, malin au niveau d'un viscère. Mais c'est reculer le problème et non le résoudre...

Pourquoi en effet y aurait-il si rarement des cas d'A. N. alors que les cancers gastriques sont si fréquents ? Et quelle est cette cause mystérieuse susceptible de provoquer le cancer viscéral le plus fréquent ?

⁂

Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées pour expliquer les rapports entre l'A. N. et le cancer. Malheureusement aucune n'est satisfaisante.

1° La *théorie endocrino-sympathique* s'appuie sur la fréquence des troubles endocriniens divers observés chez les malades atteints d'A. N. ; sur les cas, d'ailleurs exceptionnels, de disparition des lésions après hormonothérapie, ovarienne dans le cas de H. Behdjet, ou après résection des ganglions cervicaux (Moncorps).

Darier pour expliquer les formes malignes invoquait soit une compression du sympathique par la tumeur, soit une élaboration de toxines par la néoplasie qui pourraient agir sur le sympathique ou sur les glandes endocrines.

En fait les troubles endocriniens sont inconstants et aucune glande n'a pu être mise en cause de façon précise, malgré de nombreuses autopsies. Les divers syndromes endocriniens connus ne provoquent pas d'A. N.

De plus la compression ne peut expliquer l'origine des formes bénignes pour lesquelles les laparotomies effectuées n'ont pas permis de déceler de tumeur même bénigne.

2° La *théorie génétique* semble actuellement plus en faveur établissant « une relation génétique entre les deux affections » (H. O. Curth). Elle est basée sur :

Le caractère héréditaire de l'affection (Solamito cite dix observations groupant une trentaine de cas — mais aussi le fait qu'on retrouve fréquemment un cancer chez les

ascendants ou collatéraux des malades atteints d'A. N. tant bénin que malin. (Grace, Moncorps, Darier, Wieder).

Et H. O. Curth a souligné le fait que le même type de cancer associé à l'A. N. se retrouve dans les antécédents du malade.

Touraine (1944) considère l'A. N. « Non seulement comme une genodermatose assez souvent héréditaire, mais aussi « comme l'un des éléments d'un état constitutionnel polydysembryoplasique dont les multiples manifestations cliniques traduisent « un processus général d'hyperplasie ou d'hyperfonctionnement qui « peut porter à la fois sur tous les dérivés blastodermiques et s'hériter selon la loi mendeleienne de dominance régulière. Ce processus d'hyperplasie peut s'élever au degré de papillomatose « aussi bien sur la peau (A. N.) que sur les muqueuses stratifiées ou « cylindriques (cancer). Il peut enfin atteindre à son terme le plus « évolutif le stade d'épithelioma des muqueuses, des tissus glandulaires ou celui de la néoplasie maligne des tissus d'origine mesodermique. L'A. N. n'est qu'un des éléments d'un état constitutionnel commun, la « Polyplastose congénitale. »

— Autres conceptions, plusieurs auteurs pensent à la possibilité d'une imbrication de plusieurs facteurs :

Ainsi sous l'influence de la *Syphilis* — de la *Tuberculose* — des *Infections* — des *Intoxications* — pourraient survenir des perturbations variées, endocriniennes en particulier, ou des anomalies embryonnaires du système endocrinien, irritant les systèmes sympathiques et chromaffines lesquels donneraient lieu aux manifestations cornées et pigmentaires de la peau.

D'autres théories ont été évoquées.

— Celle d'une carence en un principe nécessaire au *métabolisme des pigments* de la peau, développée à la faveur d'un trouble gastrique. Dans ce sens probablement Mme H. Jarry (1943) trouve un métabolisme du Soufre et du Glutathion perturbé (augmentation du soufre neutre dans les urines).

— Celle de Milian (1935) qui verrait une origine *infectieuse* à l'A. N. en faisant un rapprochement avec les verrues (virus filtrant) ou les condylomes vénériens (spirochète).

En réalité avec R. Degos, il nous faut reconnaître que nous sommes bien ignorants sur l'étiologie et la pathogénie de l'A. N. et sur les liens qui unissent cette dermatose à un cancer.

## ESSAIS THERAPEUTIQUES

Le manque de données précises fournies par la pathogénie ne nous permet pas d'appuyer une thérapeutique sur des bases solides.

Le traitement *local* ne peut être que symptomatique : soins de propreté — destruction à la diathermo-coagulation des bourgeons papillomateux, surtout ceux qui provoquent une gêne fonctionnelle — application de pommades exfoliantes à l'acide salicylique ou à la résorcine, d'eau oxygénée, pour diminuer la pigmentation. Les rayons X qui ont été essayés provoquent une pigmentation encore plus intense et ne sont plus employés ; sans doute peuvent-ils du reste donner un coup de fouet au cancer viscéral.

Dans l'ignorance où nous sommes encore de l'origine de cette dermatose, des traitements *généraux* à prétention étiologique ou pathogénique ont été essayés très variés. Les sels de bismuth ou le cyanure de mercure ont pu amener une amélioration de la dermatose dans les quelques cas où il y avait une syphilis associée.

Se seraient également montrés efficaces : l'acide ascorbique, la vitamine A, les extraits hépatiques, extraits thyroïdiens (nombreux cas), l'extrait cortico-surrénal, et même la castration qui amena une amélioration très nette dans un cas d'A. N. bénin. (Hellerstrom).

J. Dubarry a conseillé pour son malade la Paraoxypropiophenone, connue sous le nom de Frénantol (H. 365) et la Colchicine — Le Frénantol aurait eu un effet légèrement favorable sur la dermatose de l'observation I. Malheureusement il n'a pu être continué assez longtemps pour un tirer une conclusion valable. Il serait intéressant de pouvoir poursuivre cet essai qui était tenté avec l'arrière pensée que cette pigmentation était peut-être d'origine pituitaire; la rœntgentherapie de l'hypophyse, qui dans cer-

tains cas avait été essayée, n'avait amené aucun résultat (action beaucoup trop brutale). Les partisans de l'origine endocrinienne ne trouveraient-ils pas là un argument supplémentaire. Nous ne pouvons nous prononcer valablement. Quand à la Colchine, elle a été essayée dans l'espoir d'agir sur les lésions cutanées papillomato-keratosiques, mais elle a été mal supportée dans un de nos cas.

Nous avons déjà rejeté l'opportunité d'une laparatomie exploratrice systématique conseillée par certains auteurs. Mais si cliniquement et radiologiquement on est en droit de suspecter fortement un cancer digestif cette laparatomie s'impose alors, seul moyen de guérison de la tumeur viscérale et, d'après les affirmations de certains auteurs, meilleure thérapeutique des lésions cutanées.

## CONCLUSIONS

1° Trois observations bordelaises d'*Acanthosis Nigricans* associé à un cancer gastrique sont à l'origine de ce travail. L'Acanthosis Nigricans, dermatose exceptionnelle (moins de 500 cas dans la littérature) est très bien connue quant à ses aspects cliniques et histologiques mais est encore très mal connue au point de vue étiologique, pathogénique et thérapeutique.

2° La fréquence de son association avec un cancer particulièrement digestif et surtout gastrique en fait l'intérêt majeur. Cette association, observée dans la moitié des cas environ, permet d'opposer une forme maligne à la forme bénigne plus fréquente chez les jeunes.

3° Les relations entre les deux affections, la dermatose et la tumeur viscérale, font l'objet de controverses, car tantôt la tumeur paraît primitive, tantôt elle semble secondaire à la dermatose.

Il semble logique d'admettre qu'il existe une même cause déclenchante, mais elle n'est pas précisée ; aussi le problème étiologique et pathogénique reste-t-il entier.

4° La conduite à tenir en présence d'un Acanthosis Nigricans paraissant isolé est de mettre tout en œuvre pour dépister une tumeur à un stade encore précoce, et si un premier bilan clinique et radiologique est négatif le recommencer si apparaît le moindre signe d'alerte.

Il semble que dans les formes associées le seul traitement efficace de la dermatose soit l'exérèse de la tumeur.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Pour le Doyen :
*L'Assesseur,*
R. Sigalas.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président,*
J. Dubarry.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 30 juin 1954.
*Le Recteur d'Académie,*
Delage.

# BIBLIOGRAPHIE


BEHDJET H. — Deux observations et quelques considérations sur l'A. N. *Bulletin Société. Franç. de Dermato.* — 1932. **39.** 192-212.

BONNET L.-M. — *Journ. Méd. Lyon* — 1927. **177.** 255.

CAUSSADE, LEVY-FRANCKEL et JUSTER. — *Bullet. Société. Médic. Hôpitaux de Paris* — 1922. **28.** 1363.

CROCKER. — *Bristish Journal of Dermato.* — 1899. **3.** 116.

CURTH H.-O. — A. N. and its association with cancer. *Archiv. Dermato and Syph.* — 1948. **57.** 158-170.

CURTH H.-O. — Pseudo A. N. — *Ann. Dermato. et Syph.* 1951. **78.** 417-429.

CURTH H.-O. — Significiance of A. N. — *Archiv. Dermato and Syph.* 1952. **66.** 80-100.

DARIER. — Dystrophie papillaire et pigmentaire. — *Ann. de Dermato et de Syph.* — 1893. **4.** 865/1895. 97.

DARIER. — Précis de Dermatologie — 345-347/462-464.

DEGOS R. — Dermatologie. — Collection médico-chirurgicale. — Flammarion, Paris, 1952. 636-639. 1 vol.

DEGOS R. et SOLAMITO J. — A. N. — *Semaine des Hôpitaux Paris.* 1948. **26.** 869-874.

DUBREUILH *W.* — A. N. ou Papillomatose mélanique des cancéreux. *Ann. de Dermato. et de Syph.* 1918. **7.** 67-74.

FREUND E. — *Rev. Franç. de Dermato. et Vénéreol.* — 1931. **7.** 450.

GOUGEROT H. et CARTEAUD A. — Maladie de G. et C. ou Papillomatose confluente et réticulée. — *Bulletin Société. Franç. de Dermato.* 1927-1928. — *Archiv. de Derm. et Syph. de la Clinique de l'hôpital Saint-Louis.* 1929. I. 102.

GOUGEROT H. et BLUM P. — A. N. localisé à une aisselle. — *Bulletin Société. Franç. de Dermato.* — 1932. II. 230.

GOUGEROT H. et CARTEAUD A. — Nouvelle pratique Dermatologique. Masson, Paris. 1936. VI. 416-428.

HALLOPEAU, JEANSELME et MESLAY. — Sur un cas de Dystrophie papillaire et pigmentaire. — *Ann. de Dermato. et de Syph.* — 1893. **4.** 816.

HUE F. — *Normandie Médicale.* — 1893. **15.** 325.

JARRY H. — Contribution à l'étude de l'A. N. — Thèse Paris 1943, N° 245.

MICHY J. — A. N. et ses rapports avec les tumeurs malignes. — Thèse Paris 1932, N° 417.

MIESCHER. — Zwei Fâlle von congenitaler familiarer A. N. kombinert unt Diabetes mellitus. — *Dermatologische Woch.* — 1921. 276.

MILIAN, SAUPHAR et MARCERON. — *Rev. Franç. de Dermato. et Vénéreol.* 1931. **9. 10.** 480.

MILIAN. — Pathogénie de l'A. N. — *Bulletin Société. Médic. des Hôpitaux de Paris.* 1935. 586.

MONCORPS C. — Handbuch der haut : und Geschleschtskramkeiten von J. Jadassohn, Berlin 1931. VII. 372-402.

MOURA-COSTA H. de. — *Ann. Brasil de Dermato.* — 1925. **1**. 46.

MUKAI T. — A. N. — *Acta Dermato.* 1929. **14**. 447.

PERRIN L. — Dystrophie papillaire et pigmentaire. — *Bulletin Société. Franç. de Dermato. et de Syph.* — 1919. 239.

PERRIN L. — Encyclopédie médico-chirurgicale — Dermatologie — 12086. **14**. 16.

POLLITZER. — A. N. — Internationaler Atlas seltener Hautkrankeiten. 1890. 10.

ROBINSON S. S. et TASKER S. — A. N. juvénilis associated with obésity — Report of case with observation on endocrine dysfonction in bégnin A. N. — *Archiv. Dermato. and Syph.* — 1947. **55**. 749-760.

SOLAMITO J. — Contribution à l'étude de l'A. N. — Thèse Paris, 1948, N° 208.

TOURAINE A. — A. N. et ses corrélations pathologiques — La Polyplastose congénitale — *Progrès Médical* — 1944. **72**. 7-10.